

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

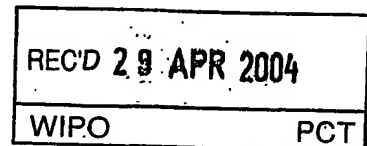
16. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 3 月 1 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 7 2 7 0 9
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 7 2 7 0 9]



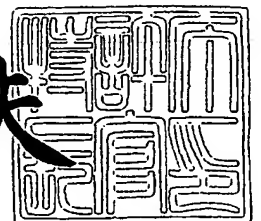
出 願 人 武田薬品工業株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 4 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 B03062

【提出日】 平成15年 3月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/47

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 1丁目 7番地 9 武田春日ハイツ 6
04号

【氏名】 伊藤 文雄

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 1丁目 7番地 9 武田春日ハイツ 1
402号

【氏名】 日沼 州司

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町 2番 15-203

【氏名】 神崎 直之

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市青山台 2丁目 3-1-204

【氏名】 阪野 義広

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県結城郡石下町大字国生 1444番地の23

【氏名】 吉田 博美

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

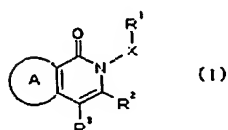
【書類名】 明細書

【発明の名称】 受容体拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



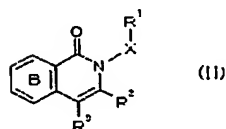
〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR⁴（R⁴は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）または置換されていてもよいアルキレン基を、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R²は式-COY R⁵（Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR⁶（R⁶は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を、R⁵は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式-S(O)_nR⁷（R⁷は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0～2の整数を示す）で表される基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするRF RP受容体機能調節剤。

【請求項 2】 R³が置換されていてもよいヒドロキシ基である請求項 1 記載の剤

。

【請求項 3】 式

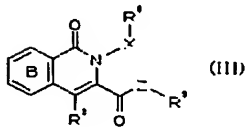
【化 2】



〔式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

【請求項4】式

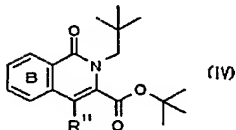
【化3】



〔式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR¹⁰（R¹⁰は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を、R⁸およびR⁹はそれぞれ置換されていてもよい分岐状の炭化水素基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

【請求項5】式

【化4】



〔式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、R¹¹は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

【請求項6】鎮痛剤、他の鎮痛薬の鎮痛作用促進剤または他の鎮痛薬による耐性回避剤である請求項1記載の剤。

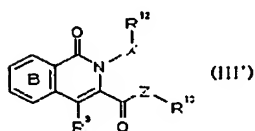
【請求項7】プロラクチン分泌調節剤である請求項1記載の剤。

【請求項8】高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル（Chiari-Frommel）症候群、アルゴンツ

-デル・カスティロ (Argonz-del Castilo) 症候群、フォーベス・アルブライト (Forbes-Albright) 症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群または精子形成異常の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 9】 式

【化 5】



〔式中、環 B は置換されていてもよいベンゼン環を、X は結合手、O、NR⁴ (R⁴ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、Z は結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、S または NR¹⁰ (R¹⁰ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R¹² および R¹³ はそれぞれ置換されていてもよい C₃ 以上の炭化水素基を、R³ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式 -S(O)_nR⁷ (R⁷ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、n は 0～2 の整数を示す) で表される基を示す。〕で表される化合物またはその塩 (ただし、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび 6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルを除く)。

【請求項 10】 X がメチレン基である請求項 9 記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】 Z が酸素原子である請求項 9 記載の化合物またはその塩。

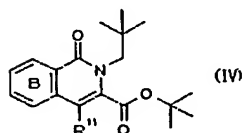
【請求項 12】 R¹² が tert-ブチル基である請求項 9 記載の化合物またはその塩。

【請求項 13】 R¹³ が tert-ブチル基である請求項 9 記載の化合物またはその塩。

【請求項 14】 R³ が置換されていてもよいヒドロキシ基である請求項 9 記載の化合物またはその塩。

【請求項 15】 式

【化 6】



〔式中、環 B は置換されていてもよいベンゼン環を、R¹¹ は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。〕で表される請求項 9 記載の化合物またはその塩。

【請求項 16】 7-プロモ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルもしくは 8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]ジオキサロ[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチルまたはその塩。

【請求項 17】 請求項 9 および請求項 16 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 18】 請求項 9 および請求項 16 記載の化合物またはその塩およびプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項 19】 RFRP 関連病態または RFRP が関与する疾患の予防・治療剤である請求項 18 記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、鎮痛剤などの医薬として有用なイソキノリノン骨格を有する RFRP 受容体機能調節剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

RFRP-1、RFRP-2およびRFRP-3と呼ばれる分泌ペプチドおよび該分泌ペプチドが結合するG蛋白質共役型レセプター蛋白質OT7T022（以下、RFRP受容体と略記する）が知られている（特許文献1）。

RFRP-1、RFRP-2およびRFRP-3がプロラクチン分泌調節作用を有することが知られている（特許文献2）。

RFRP-1がモルヒネの鎮痛作用を抑制することが知られている（非特許文献1）。

イソキノリン化合物がPDE V阻害作用、ACAT阻害作用、タキニン拮抗作用（例、鎮痛作用）、抗痙攣作用、ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）IV阻害作用などを有することが知られているが（特許文献3～11、非特許文献2）、RFRP受容体に結合することは知られていなかった。

【0003】

【特許文献1】

WO00/29441

【特許文献2】

WO01/66134

【特許文献3】

特開平10-298164

【特許文献4】

特開2000-72675

【特許文献5】

特開2000-72751

【特許文献6】

EP-481383

【特許文献7】

EP-566069

【特許文献8】

EP-585913

【特許文献9】

EP-634402

【特許文献10】

EP-652218

【特許文献11】

WO02/62764

【非特許文献1】

Journal of Biological Chemistry, vol.276, No.40, p36961-36969, 2001

【非特許文献2】

Arch. Pharm., 324, 809-814 (1991)

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

これまで、RFRP受容体に対して拮抗作用を有する化合物は知られていなかった。本発明は、RFRP受容体に対して優れた拮抗作用を有する合成化合物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

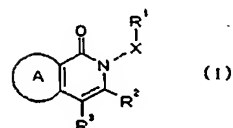
本発明者らは、上記の課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、イソキノリノン骨格を有する化合物またはその塩がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたRFRP受容体拮抗作用を有しており、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、鎮痛剤等として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、

(1) 式

【化7】



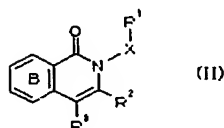
〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR⁴ (R⁴

は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 R^2 は式 $-COYR^5$ (Y は結合手、置換されていてもよいアルキレン基、 O 、 S または NR^6 (R^6 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、 R^5 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式 $-S(O)_nR^7$ (R^7 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 n は $0 \sim 2$ の整数を示す) で表される基を示す。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とする RF RP 受容体機能調節剤、

(2) R^3 が置換されていてもよいヒドロキシ基である上記 (1) 記載の剤、

(3) 式

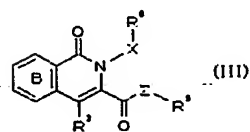
【化 8】



[式中、環 B は置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は上記 (1) 記載と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記 (1) 記載の剤、

(4) 式

【化 9】

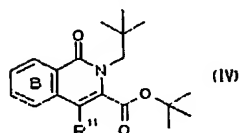


[式中、環 B は置換されていてもよいベンゼン環を、 Z は結合手、置換されていてもよいアルキレン基、 O 、 S または NR^{10} (R^{10} は水素原子、置換されて

いてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、 R^8 および R^9 はそれぞれ置換されていてもよい分岐状の炭化水素基を、他の記号は上記 (1) 記載と同意義を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記 (1) 記載の剤、

(5) 式

【化 10】



[式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、 R^{11} は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記 (1) 記載の剤、

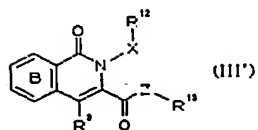
(6) 鎮痛剤、他の鎮痛薬の鎮痛作用促進剤または他の鎮痛薬による耐性回避剤である上記 (1) 記載の剤、

(7) プロラクチン分泌調節剤である上記 (1) 記載の剤、

(8) 高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル (Chiari-Frommel) 症候群、アルゴンツ・デル・カステイロ (Argonz-del Castillo) 症候群、フォーベス・アルブライト (Forbes-Albright) 症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群または精子形成異常の予防・治療剤である上記 (1) 記載の剤、

(9) 式

【化 11】



[式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、Xは結合手、O、 NR^4 (R^4 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい

複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR¹⁰ (R¹⁰は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R¹²およびR¹³はそれぞれ置換されていてもよいC₃以上の炭化水素基を、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式—S(O)_nR⁷ (R⁷は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0～2の整数を示す) で表される基を示す。) で表される化合物またはその塩 (ただし、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル、4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルを除く)、

(10) Xがメチレン基である上記(9)記載の化合物またはその塩、

(11) ZがOである上記(9)記載の化合物またはその塩、

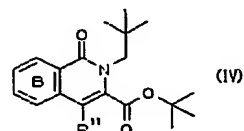
(12) R¹²がtert-ブチル基である上記(9)記載の化合物またはその塩、

(13) R¹³がtert-ブチル基である上記(9)記載の化合物またはその塩、

(14) R³が置換されていてもよいヒドロキシ基である上記(9)記載の化合物またはその塩、

(15) 式

【化12】



〔式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、R¹¹は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。〕で表される上記(9)記載の化合物またはその塩、

(16) 7-ブromo-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルもしくは8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチルまたはその塩、

(17) 上記(9)および上記(16)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、

(18) 上記(9)および上記(16)記載の化合物またはその塩およびプロドラッグを含有してなる医薬、

(19) RFRP関連病態またはRFRPが関与する疾患の予防・治療剤である上記(18)記載の剤などに関するものである。

【0007】

前記式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を示す。

環Aで示される芳香環としては、芳香族炭化水素環または芳香族複素環が用いられる。

芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。

芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環が用いられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾー

ル、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の塩基性を持たない芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられる。

環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す。

【0008】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基またはC₁ - 3アルキレンジオキシ基などが挙げられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などが挙げられる。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状のC₁ - 15アルキル基」など、好ましくはC₁ - 8アルキル基が用いられ、より好ましくはC₁ - 6アルキル基が用いられ、さらに好ましくはC₁ - 4アルキル基が用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「C₃ - 10 シクロアルキル基」などが用いられ、より好ましくはC₃ - 8 シクロアルキル基が用いられ、さらに好ましくはC₅ - 7 シクロアルキル基が用いられる。

【0009】

該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「C₂ - 18 アルケニル基」などが用いられ、より好ましくはC₂ - 6 アルケニル基が用いられ、さらに好ましくはC₂ - 4 アルケニル基が用いられる。

該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「C₃ - 10 シクロアルケニル基」などが用いられ、より好ましくはC₃ - 8 シクロアルケニル基が用いられ、さらに好ましくはC₅ - 7 シクロアルケニル基が用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルなどの「C₂ - 8 アルキニル基」などが用いられ、より好ましくはC₂ - 6 アルキニル基が用いられ、さらに好ましくはC₂ - 4 アルキニル基が用いられる。

該「アラルキル基」としては、C₇ - 16 アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル-C₁ - 6 アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル-C₁ - 6 アルキル基などが用いられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式のC₆ - 14 アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられ、好ましくは、フェニル、ナフチルなどのC₆ - 10 アリール基、より好ましくはフェニル

が用いられる。

【0010】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキシ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例えば、N-アリルカルバモイルなど；該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノーまたはジ-ベンジル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基、(vi)カルボキシル基、(vii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、(viii)スルホ基、(ix)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(x)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ- C_{1-6} アルキル基、フェノキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル-オキシ基、カルバモイルオキシ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- C_{1-6}

アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル-C₂₋₆アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基（例えば、*o*-、*m*-または*p*-クロロフェノキシ、*o*-、*m*-または*p*-プロモフェノキシなど）、ピリジルオキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xiv)メルカプト基、チオキソ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ-C₁₋₆アルキル基、ピリジルチオ-C₁₋₆アルキル基、(xvii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル-C₁₋₆アルキル基、(xviii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル-C₁₋₆アルキル基、(xix)アミノ基、アミノスルホニル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノスルホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、*N*、*N*-ジメチルアミノスルホニル、*N*、*N*-ジエチルアミノスルホニルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基などで置換されていてもよい）、(xx)C₁₋₁₀アシル-アミノ基（例えば、C₁₋₆アルカノイルアミノ（例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、ベンゾイルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ

等)、 C_6-10 アリールスルホニルアミノ(例、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ等); C_1-10 アシルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい)、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C_1-6 アルキルカルバモイルアミノ基、(xxi)モノーまたはジ- C_1-6 アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど; 該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたはジ- C_1-6 アルカノイルアミノ基(例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど; 該アルカノイル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい)、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、 C_1-6 アルキル(ベンジル)アミノ、 C_1-6 アルカノイル(ベンジル)アミノ、(xxii)4ないし6員環状アミノ基(例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル基(例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-オキシ基(例えば、1-ピロリジニルカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ、1-ピペラジニルカルボニルオキシなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-アミノ基(例えば、1-ピロリジニルカルボニルアミノ、ピペリジノカルボニルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ、チオモルホリノカルボニルアミノ、1-ピペラジニルカルボニルアミノなど)、4ないし6員環状アミノ-スルホニル基(例えば、1-ピロリジニルスルホニル、ピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニルなど)、4ないし6員環状アミノ- C_1-6 アルキル基、(xxiii)ハロゲン原子、カルボキシ基および C_1-6 アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_1-6 アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよい C_2-6 アルカノイルなど

）またはベンゾイル基、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv)酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種（好ましくは 1 ないし 2 種）を少なくとも 1 個（好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個）含む 5 ないし 10 員複素環基（例えば、2-または 3-チエニル、2-または 3-フリル、3-, 4-または 5-ピラゾリル、2-, 4-または 5-チアゾリル、3-, 4-または 5-イソチアゾリル、2-, 4-または 5-オキサゾリル、1, 2, 3-または 1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または 2H-テトラゾリル、2-, 3-または 4-ピリジル、2-, 4-または 5-ピリミジル、3-または 4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基は C₁-6 アルキル基などで置換されていてもよい）、(xxvi)酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種（好ましくは 1 ないし 2 種）を少なくとも 1 個（好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個）含む 5 ないし 10 員複素環-カルボニル基（例えば、2-または 3-チエニルカルボニル、2-または 3-フリルカルボニル、3-, 4-または 5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または 5-チアゾリルカルボニル、3-, 4-または 5-イソチアゾリルカルボニル、2-, 4-または 5-オキサゾリルカルボニル、1, 2, 3-または 1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または 2H-テトラゾリルカルボニル、2-, 3-または 4-ピリジルカルボニル、2-, 4-または 5-ピリミジルカルボニル、3-または 4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど；該複素環基は C₁-6 アルキル基などで置換されていてもよい）、(xxvii)ヒドロキシイミノ基、C₁-6 アルコキシイミノ基、アリール基（例えば、1-または 2-ナフチルなど）、(xxviii)ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状の C₁-4 アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど）、(xxix)ウレイド基および (xxx) C₁-6 アルキル-ウレイド基（例えば、メチルウレイド、エチルウレイドなど）などが用いられる。該「炭化水素基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を 1 ないし 5 個有していてもよく、2 以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよ

い。

【0011】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし16員の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5または6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル、ベンゾ〔1,2,5〕チアジアゾリル、ベンゾ〔1,2,5〕オキサジアゾリル等の8～16員（好ましくは、8～12員）の芳

香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5または6員の芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環または前記した5または6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2～3個（好ましくは、2個）が縮合した複素環、より好ましくは前記した5または6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環）等が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル（好ましくは、1-ピロリジニル）、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル（好ましくは、1-ピペリジニルまたは4-ピペリジニル）、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、2,3-ジヒドロインドリル、1,3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは1個）が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1～2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基の一部または全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、5または6員の芳香族単環式複素環基などが好ましい。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の数の同様な基などが用いられる。

【0012】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール基」としては、それぞれ、置換されていてもよい炭化水素基、アシル

基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、または置換されていてもよい複素環基などの置換基を有していてもよいアミノ基、ヒドロキシ基およびチオール基などが挙げられる。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「置換されていてもよい炭化水素基」および該「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の数の同様な基などが用いられる。

該「アシル基」および「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、それぞれ、後述の環Aが有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」および「アシル基」と同様の基などが用いられる。

該「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、後述の環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様の基などが用いられる。

具体的には、環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール基」としては、①ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）、置換されていてもよいフェニル（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルコキシ基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど）および5ないし10員複素環基（例、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、

3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基はC₁-6アルキル基などで置換されていてもよい）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁-6アルキル等）、②アシル（C₁-6アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、C₁-6アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されていてもよいC₁-6アルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級（C₁-6）アルキル基、フェニル基などの置換基1~2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、③複素環基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など）、④ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル（例えばメチル、エチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等）等の置換基で置換されていてもよいアリール基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「アリール基」と同様の基など）等の置換基を有していてもよい「アミノ基」、「ヒドロキシ基」および「チオール基」

などが好ましい例として挙げられる。また、N,N-ジ置換アミノにおける2個の置換基が窒素原子と一緒にあって「環状アミノ基」を形成してもよく、該「環状アミノ基」としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール等）、アシル（例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、メチルスルホニル、ベンゼンスルホニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノ基などが用いられる。

【0013】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」は、それぞれ「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい炭化水素基」または「置換されていてもよい複素環基」などの置換基で置換されたスルフィニル基またはスルホニル基を表す。該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様な基などが用いられる。該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基などが用いられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基であるヒドロキシ基およびアミノ基に置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」における「ヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様な基などが用いられ、好ましくは、例えば、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₆₋₁₀アリール基、アシル基、アミノ

基、複素環基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など）などが挙げられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基である「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

【0014】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「アシル基」としては、例えば $R^A COOH$ などのカルボン酸、例えば $R^A SO_3H$ などのスルホン酸、例えば $R^A SO_2H$ などのスルフィン酸、または、例えば $R^A OPO(OR^B)OH$ などのリン酸（ R^A は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^B は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には $R^A CO$ 、 $R^A OCO$ 、 $R^A SO_2$ 、 $R^A SO$ 、 $R^A OPO(OR^B)$ （式中の記号は前記と同意義を示す）などが用いられる。

R^A （および R^B ）で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

$R^A CO$ としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、トリフルオロアセチルな

どが挙げられ、なかでも、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなどのR^Aが低級(C₁—6)アルキル基であるR^ACOなどがより好ましい。

R^AOCOとしては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられ、なかでも、tert-ブトキシカルボニルなどのR^Aが低級(C₁—6)アルキル基であるR^ACOなどがより好ましい。

【0015】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「置換されていてもよいカルバモイル基」における「カルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」の置換基と同様の基（「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシ基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」（好ましくは、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級(C₁—6)アルキル基、フェニル基などの置換基1～2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、「置換されていてもよい複素環基」など）などが挙げられるが、前記「置換されていてもよいアミノ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいカルバゾイル基」）、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいN-ヒドロキシカルバモイル基」）などであってもよい。また、N,N-ジ置換カルバモイルにおける2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノを形成してもよく、この様な場合の環状アミノカルボニルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁—6アルキル等）、アラルキル（例、ベン

ジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール等)、アシル基(例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、メチルスルホニル等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニルなどが用いられる。

【0016】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、式-COOR^C(R^Cは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基などが挙げられるが、なかでも、遊離のカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、複素環メチルオキシカルボニル等が好ましく用いられる。

R^Cで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「炭化水素基」、「複素環基」が置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

「低級アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC₁₋₃アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「低級アルコキシカルボニル」は「低級アルコキシ」の「低級アルキル」部

分に置換基を有していてもよく、その置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC₇₋₁₂アリールオキシカルボニル等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇₋₁₅アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

「複素環オキシカルボニル」および「複素環メチルオキシカルボニル」における複素環としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環」と同様のものなどが用いられ、例えば、ピリジル、キノリル、インドリル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル等が好ましく用いられる。

該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」および「複素環オキシカルボニル」はそれぞれ置換基を有していてもよく、それらの置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基として「C₁₋₃アルキレンジオキシ基」としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが用いられる。

【0017】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン原子（例えば、フッ素など）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、C₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていて

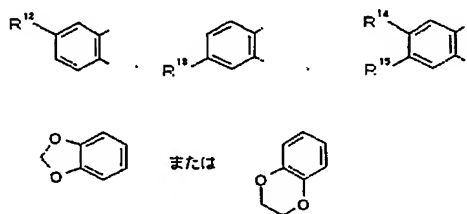
もよいフェニルなど)、置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基(好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、カルボキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンジルオキシなど)、C₁₋₃アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)などが好ましく用いられる。

これらの置換基は環Aまたは環B上の置換可能な位置に1ないし3個置換されていてもよく、2個以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。なかでも、1-イソキノリノン骨格において、6位または(および)7位に置換基を有する場合が好ましい。

【0018】

前記式中、環Aまたは環Bとしては、式

【化13】



(式中、R¹²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキルオキシ基を、R¹³はハロゲン原子またはC₇₋₁₆アラルキルオキシ基を、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。)で表されるベンゼン環が好ましく用いられる。

【0019】

前記式中、Xは結合手、O、NR⁴(R⁴は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)または置換されていてもよいアルキレン基を示す。

R⁴で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Xで示される「置換されていてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどのC₁—6アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレンが好ましい。

該「アルキレン基」の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

Xとしては、置換されていてもよいアルキレン基が好ましく、なかでもメチレン、エチレン、プロピレンなどのC₁—6アルキレン基などが好ましく、特にメチレンが好ましい。

【0020】

前記式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

該「炭化水素基」および該「複素環基」は、それぞれ置換可能な位置に、置換基を1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよく、2個以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

【0021】

R¹としては、置換されていてもよいC₁—6アルキル基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₆—14アリール基などが好ましくい。

「置換されていてもよいC₁—6アルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素など）、C₁—6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）などで置換されていてもよいC₁—6アルキル基（例、メチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど) が用いられ、なかでもイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの分岐状の C₃ - 6 アルキル基が好ましい。

「置換されていてもよい C₃ - 8 シクロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシなどの C₃ - 8 シクロアルキル基などが好ましい。

「置換されていてもよい C₆ - 14 アリール基」としては、例えば、C₁ - 3 アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ) で置換されていてもよい C₆ - 14 アリール基 (例、フェニル) などが用いられる。

【0022】

前記式中、R² は式 -COYR⁵ (Y は結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、S または NR⁶ (R⁶ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R⁵ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R²、R⁵ または R⁶ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環 A が有していてもよい置換基としての「置換基されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R²、R⁵ または R⁶ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環 A が有していてもよい置換基としての「置換基されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Y で示される「置換されていてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどの C₁ - 6 アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレンが好ましい。

該「アルキレン基」の置換基としては、前記した環 A が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

R² としては、式 -COYR⁵ で表される基が好ましい。

Yとしては、OまたはNR⁶が好ましく、特にOが好ましい。

R⁶としては、例えば、水素原子やメチル、エチルなどのC₁—6アルキル基が好ましい。

R⁵としては、置換されていてもよいC₁—6アルキル基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₇—16アラルキル基などが好ましい。

「置換されていてもよいC₁—6アルキル基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよいC₁—6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）が好ましく、なかでも無置換のC₁—6アルキル基が好ましく、特にイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの分岐状のC₃—6アルキル基が好ましい。

「置換されていてもよいC₃—8シクロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキル基で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシなどのC₃—8シクロアルキル基などが好ましく、特にC₅—7シクロアルキル基が好ましい。

「置換されていてもよいC₇—16アラルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁—6アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）などで置換されていてもよいC₇—16アラルキル基（例、ベンジル）が好ましい。

R⁵としては、特にイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの分岐状のC₃—6アルキル基が好ましい。

【0023】

前記式中、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式—S(O)_nR⁷（R⁷は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0～2の整数を示す）で表される基を示す。

R³で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていて

もよいアミノ基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが用いられる。

R⁷で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

nは0～2の整数を示すが、なかでも0が好ましい。

R³としては、置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく、なかでも置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましい。具体的には、(i) ハロゲン原子（例、フッ素など）、C₁–6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）などで置換されていてもよいC₁–6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ii) C₁–6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などで置換されていてもよいC₃–8シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、(iii) C₇–16アラルキル基（例、ベンジル）などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく用いられる。

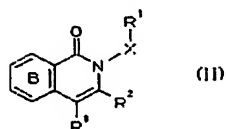
R³としては、特にヒドロキシ基が好ましい。

【0024】

上記式(I)で表される化合物としては、例えば、

(1) 式

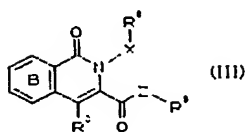
【化14】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物、

(2) 式

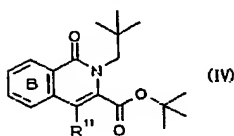
【化15】



〔式中、Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR¹⁰ (R¹⁰は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R⁸およびR⁹はそれぞれ置換されていてもよい分岐状の炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物、

(3) 式

【化16】



〔式中、R¹¹は置換されていてもよいヒドロキシ基を、環Bは前記と同意義を示す。〕で表される化合物などが好ましく用いられる。

【0025】

Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR¹⁰ (R¹⁰は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を示す。

Zで示される「置換されていてもよいアルキレン基」のアルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどのC₁ - 6 アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレンが好ましい。

該「アルキレン基」の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

R¹⁰で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されてい

てもよい複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Zとしては、OまたはNR¹⁰が好ましく、特にOが好ましい。

R¹⁰としては、例えば、水素原子やメチル、エチルなどのC₁ - 6 アルキル基が好ましい。

R⁸またはR⁹で示される「置換されていてもよい分岐状の炭化水素基」の「分岐状の炭化水素基」としては、例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなどの分岐状のC₃ - 6 アルキル基などが用いられる。

なお、R⁸およびR⁹としては、嵩高い基であれば、「置換されていてもよい分岐状の炭化水素基」に限定する必要はない。

「分岐状の炭化水素基」の置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが用いられるが、なかでもハロゲン原子（例、フッ素など）などが好ましい。

R⁸またはR⁹としては、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの無置換の分岐状のC₃ - 6 アルキル基が好ましい。

R¹¹で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、R³で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様のものが用いられ、なかでも置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましい。具体的には、(i) ハロゲン原子（例、フッ素など）、C₁ - 6 アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）などで置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ii) C₁ - 6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などで置換されていてもよいC₃ - 8 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ）、(iii) C₇ - 16 アラルキル基（例、ベンジル）などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく用いられる。

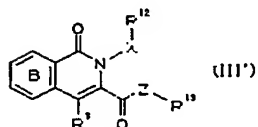
R¹¹としては、特にヒドロキシ基が好ましい。

上記式 (I) で表される化合物としては、具体的には、後述する参考例 1～2 または実施例 1～11 で製造される化合物などが好ましい。

【0026】

上記式 (I) で表される化合物のうち、式

【化17】



〔式中、R¹² および R¹³ はそれぞれ置換されていてもよい C₃ 以上の炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（ただし、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび 6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルを除く）は新規な化合物である。

【0027】

R¹² および R¹³ で示される「置換されていてもよい C₃ 以上の炭化水素基」の「C₃ 以上の炭化水素基」としては、例えばプロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状の C₃—15 アルキル基などが用いられ、なかでも C₃—8 アルキル基が好ましく、さらには C₃—6 アルキル基が好ましい。

また、「C₃ 以上の炭化水素基」としては、C₃ 以上の分岐状の炭化水素基が好ましく、例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなどの分岐状の C₃—6 アルキル基などが用いられ、特に tert-ブチルが好ましい。

「C₃以上の炭化水素基」の置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが用いられるが、なかでもハロゲン原子（例、フッ素など）などが好ましい。

R¹²またはR¹³としては、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの無置換の分岐状のC₃-6アルキル基が好ましい。

Xとしてはメチレン基が好ましい。

Zとしては酸素原子が好ましい。

R¹²としては、tert-ブチルが特に好ましい。

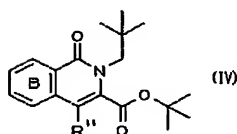
R¹³としては、tert-ブチルが特に好ましい。

R³としては、前述した置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましい。

【0028】

なかでも、化合物（III'）としては、式

【化18】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物が好ましく用いられる。

さらに、上記式（I）で表される化合物のうち、7-プロモ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチル、8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキシ-5,6-ジヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチルまたはその塩も新規な化合物である。

【0029】

上記式（I）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを

起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

化合物 (I) の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えばトリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物 (I) の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは自体公知の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

【0030】

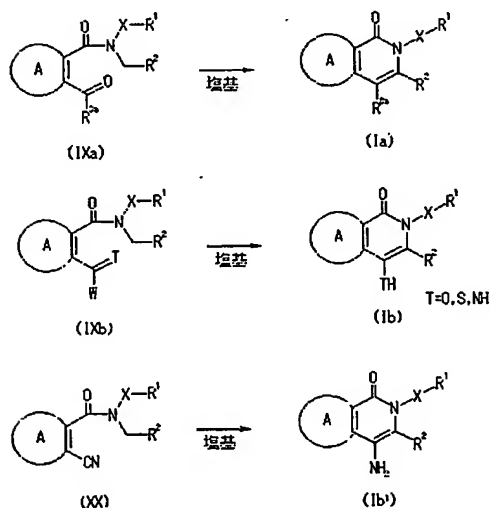
化合物 (I) またはその塩は、例えば、特開平 10-298164、特開 2000-72675、特開 2000-72751、EP-481383、EP-566069、EP-585913、EP-634402、EP-652218、WO02/62764 などに記載の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

具体的には、化合物 (I) またはその塩は、例えば、以下に示す方 A~F 法で製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物 (I) の塩と同様なものが挙げられる。

【0031】

方法 A

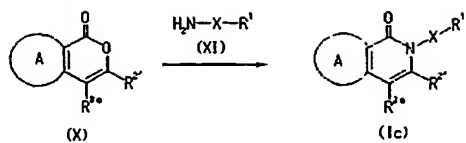
【化 19】



【0032】

方法 B

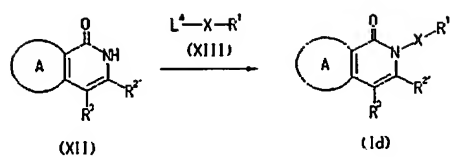
【化20】



【0033】

方法C

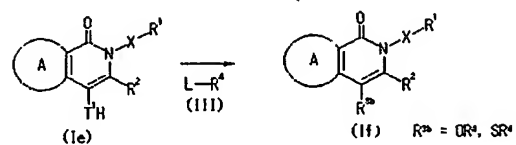
【化21】



【0034】

方法D

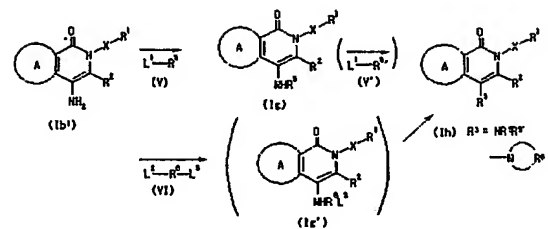
【化22】



【0035】

方法E

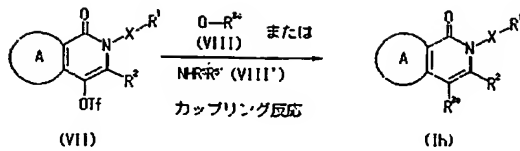
【化23】



【0036】

方法F

【化 2 4】

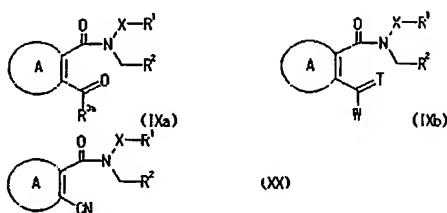


【0037】

方法A

化合物 (I) の R³ が置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、ヒドロキシ基、チオール基またはアミノ基である場合、式 (IXa) (IXb) または (XX)

【化 2 5】



〔式中、R^{3a} は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を、T は O、S または NH を、W はイミダゾリル基、低級アルキルコキシ基または低級アルキルチオ基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IXa)、(IXb) または (XX)、あるいはそれらの塩を分子内環化させることによって化合物 (I) の R³ が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である化合物 (Ia) またはその塩、化合物 (I) の R³ がヒドロキシ基、チオール基またはアミノ基である化合物 (Ib) またはその塩、あるいは化合物 (I) の R³ がアミノ基である化合物 (Ib¹) またはその塩をそれぞれ製造することができる。

【0038】

本環化反応は化合物 (IXa) あるいは (IXb) に塩基を作用させることにより行われる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。こ

のような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が用いられる。

本反応では、化合物(IX a)、(IX b)あるいは(XX) 1モルに対して塩基を約0.01ないし約100モル、好ましくは約0.1ないし約3モル用いる。

反応温度は約-80℃ないし約200℃、好ましくは約-20℃ないし約10

0℃である。

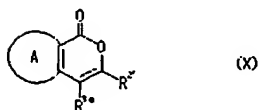
反応時間は化合物 (IX a)、(IX b) あるいは (XX)、塩基触媒の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分ないし約 72 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24 時間である。

【0039】

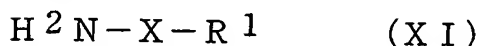
方法 B

化合物 (I) の R³ が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である場合、式 (X)

【化 26】



〔式中、R^{2'} はエステル化されていてもよいカルボキシル基を、R^{3a} は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) またはその塩と式 (XI)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミノ化合物 (XI) またはその塩とを反応させた後、脱水させることによって、化合物 (I) の R³ が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である化合物 (Ic) またはその塩を製造することができる。

【0040】

本反応は無溶媒または溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-

ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば *n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、そのような塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ (*n*-プロピル) アミン、トリ (*n*-ブチル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン等のアミン類が用いられる。

本反応では、化合物 (X) 1 モルに対して化合物 (X I) を約 1 ないし約 20 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル用いる。

反応温度は約 -20℃ ないし約 150℃、好ましくは約 10℃ ないし約 80℃ である。

反応時間は化合物 (X) または (X I) の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分ないし約 72 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24 時間である。

また、本反応の脱水工程は、条件によっては化合物 (X) と化合物 (X I) の反応のみで完了することもあるが、通常は酸を用いて脱水させる。かかる酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸類、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、過塩素酸などの鉱酸類、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素エーテラート、四塩化チタンなどのルイス酸類などが用いられる。

脱水工程に用いられる溶媒は反応を阻害しない溶媒が適宜選択され、このような溶媒は、化合物 (X) と化合物 (X I) の反応で用いる溶媒が用いられる。

反応温度は約 -20℃ ないし約 200℃、好ましくは約 0℃ ないし約 120℃ である。

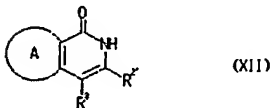
反応時間は反応条件により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約15時間である。

【0041】

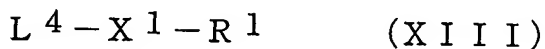
方法C

化合物 (I) のXが結合手またはアルキレン基である場合、式 (XII)

【化27】



〔式中、 $R^{2'}$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XII) と式 (XIII)



〔式中、 L^4 は脱離基 (前記Lと同意義を示す) を、 X^1 は結合手またはアルキレン基を示す。〕で表される化合物 (XIII) を反応させることにより、化合物 (I) のXが結合手またはアルキレン基である化合物 (Id) を製造することができる。

【0042】

本法は化合物 (XII) またはその塩を、化合物 (XIII) またはその塩を用いてアルキル化反応することにより行われる。

本反応は一般に溶媒中、塩基の存在下に行われる。本反応に用いる塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシク

ロ [4.3.0] ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン等の有機アミン類、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が挙げられる。

また、かかる溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応では、化合物 (XII) 1 モルに対して化合物 (XIII) 約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルを用いる。

反応温度は約 -50℃ ないし約 150℃、好ましくは約 -20℃ ないし約 100℃ である。

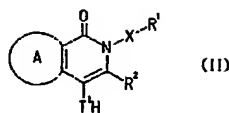
反応時間は化合物 (XII) または (XIII) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

【0043】

方法D

化合物 (I) の R³ が置換されたヒドロキシ基または置換されたチオール基である場合、式 (II)

【化 28】



〔式中、T¹ は酸素原子または硫黄原子を表し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I I) またはその塩と式 (I I I)



〔L は脱離基 (例、ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素など) または式 R^L-SO_2-O- (式中、 R^L はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基などを示す) で表される基など) またはヒドロキシ基を示し、 R^4 は前記 R^3 で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されたチオール基」におけるヒドロキシ基またはチオール基が有する置換基に相当する基を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。

【0044】

方法 D-1

L がヒドロキシ基の場合、化合物 (I I) は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、光延反応によってアルキル化することができる。

本反応では溶媒として、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のカルボン酸アミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、その他アセトニトリル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の通常用いられる非プロトン性溶媒を用いることが出来る。なかでも、テトラヒドロフランが好ましい。

光延反応においては試薬として、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド等のアゾジカルボン酸類と、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等のホスフィン類の組合せが好んで用いられる。また、シアノメチレントリブチ

ルホスホラン等のホスホラン類を単独で用いることもできる。

本反応は、化合物 (I I) 1 モルに対してアルコール類 1 ~ 3 モル程度および光延反応試薬 1 ~ 3 モル程度を用い、テトラヒドロフラン中、通常 0 °C ~ 溶媒の沸点程度で 5 ~ 40 時間、好ましくは 0 °C ~ 室温程度で 1 ~ 20 時間程度行うのがよい。

【0045】

方法 D-2

L が脱離基の場合、前記式中、R^Lで示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等の C₁-6 アルキル基が挙げられ、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の C₁-4 アルキル基が好ましい。R^Lで示されるハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) で置換された低級アルキル基としては、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R^Lで示される「置換されていてもよいフェニル基」における置換基としては、例えば低級アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等)、低級アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の C₁-6 アルコキシ基)、ハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基等が用いられる。

本反応はアルキル化反応であり、一般に反応に影響を及ぼさない溶媒中で塩基存在下で行うことができる。

本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の炭素数 1 ないし 6 の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水

素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、2-*tert*-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が用いられる。

また本反応においては、反応促進剤としてヨウ化カリウムやヨウ化ナトリウム等のヨウ化物を添加することもできる。

本反応で用いる溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば *n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホリアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

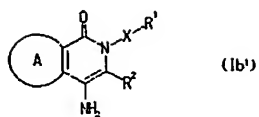
本反応は、化合物 (I I) 1 モルに対して、アルキル化剤 (I I I) 1 ~ 3 モル程度、塩基 1 ~ 3 モル程度を用い、通常 0 °C ~ 溶媒の沸点程度で 5 ~ 40 時間、好ましくは室温 ~ 100 °C 程度で 10 ~ 20 時間程度行うのがよい。

【0046】

方法 E

化合物 (I) の R³ が置換されたアミノ基である場合（環状アミノ基を含む）、式 (I b¹)

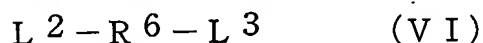
【化 29】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I b 1) またはその塩と式 (V) (および (V'))



〔式中、 L^1 は脱離基を示し、 R^5 および $R^{5'}$ はそれぞれ前記「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基が有する置換基に相当する基を示す。〕、もしくは式 (VI)



〔式中、 L^2 及び L^3 はそれぞれ脱離基を示し、 R^6 は R^3 で示される環状アミノ基を形成しうる 2 価の基を示す。〕で表されるアルキル化剤もしくはアシル化剤またはその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。

【0047】

L^1 、 L^2 及び L^3 で示される脱離基としては、それぞれ前記 L で示される脱離基と同様の基などが用いられる。

本反応はアシル化反応もしくはアルキル化反応であり、一般に反応に影響を及ぼさない溶媒中で塩基存在下で行うことが出来る。本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の炭素数 1 ないし 6 の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ [4.3

.0] ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が用いられる。

本反応で用いる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

【0048】

化合物(I b¹)に化合物(V)を反応させて化合物(I)を得る場合、反応は一段階もしくは二段階行い、二段階行う場合、一段階目と二段階目で用いる化合物(V)および(V')、塩基及び溶媒はそれぞれ同一でも異なってもよい。

本反応は化合物(I b¹)もしくは化合物(I g)1モルに対して、化合物(V)もしくは化合物(V')1~3モル程度、塩基1~3モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。

また、化合物(I b¹)に化合物(V I)を反応させて化合物(I)を得る場合、反応は、L²及びL³の置換を一段階で進行させても二段階で進行させても良く、二段階で進行させる場合、用いる塩基及び溶媒はそれぞれ同一でも異なってもよい。

本反応は化合物(I b¹)1モルに対して、化合物(V I)1~3モル程度、

塩基 2～4 モル程度を用い、通常 0℃～溶媒の沸点程度で 5～40 時間、好ましくは室温～100℃程度で 10～20 時間程度行うのがよい。また、二段階で進行させる場合、二段階目の反応は化合物 (I g') 1 モルに対して、塩基 2～4 モル程度を用い、通常 0℃～溶媒の沸点程度で 5～40 時間、好ましくは室温～100℃程度で 10～20 時間程度行うのがよい。

また、方法 E に類する方法として、化合物 (I) で R³ が置換されていてもよいピロリルである化合物は、自体公知の方法 (例えば、SYNTHETIC COMMUNICATION, 1991 年, 21(15-16), p.1567-1576 に示される方法) またはそれに準じた方法に従い、化合物 (I b¹) に酸もしくは塩基存在下 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン誘導体を作用させて製造することが出来る。

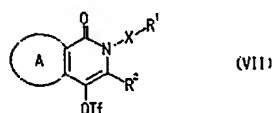
また、化合物 (I) で R³ が置換されていてもよいトリアゾリルである化合物は、自体公知の方法に従い、化合物 (I b¹) に 1, 2-ビス[(ジメチルアミノ)メチレン]ヒドラジンなどのヒドラジン類 (Journal of American Chemical Society, 1995 年, 117(22), p.5951-5957 など) や [1,3,4]オキサジアゾール誘導体 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989 年, 26(1), p. 225-230 など) を作用させて製造することが出来る。

【0049】

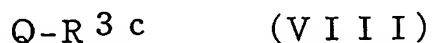
方法 F

化合物 (I) の R³ が置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基である場合、式 (VII)

【化 30】



[式中、OTf はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (VII) またはその塩と式 (VIII)



[式中、Q はクロスカップリング反応可能な原子団基 (例えば、ホウ素、スズ、マグネシウム、亜鉛等で結合する原子団基、等) を表し、R^{3c} は置換されてい

てもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) で表される化合物 (V I I I) またはその塩、もしくは式 (V I I I')



〔式中、 R^5 及び $\text{R}^{5'}$ は、前記「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基が有していてもよい置換基に相当する基を示し、 R^5 及び $\text{R}^{5'}$ は窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成していてもよい。〕で表されるアミノ化合物 (V I I I') またはその塩とを反応させて、化合物 (I) を製造することができる。

【0050】

本法は化合物 (V I I) またはその塩と化合物 (V I I I) またはその塩、もしくはアミノ化合物 (V I I I') またはその塩とを金属触媒存在下にクロスカップリング反応 (例えば、鈴木カップリング反応、H e c k 反応、S t i l l e カップリング反応、B u c h b a l d のアミノ化反応等) させることにより、化合物 (I) を製造する。

本反応は通常塩基存在下に行い、塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。こ

のような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

【0051】

本クロスカップリング反応は、一般に金属触媒を用いて反応を促進させることができる。本反応では金属触媒として、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、酢酸パラジウム(II)と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕、ニッケル化合物〔例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど〕、ロジウム化合物〔例、塩化トリ(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど〕、コバルト化合物、白金化合物などが用いられるが、なかでも、パラジウムやニッケル化合物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物(VI I) 1モルに対して約1~0.000001モル、好ましくは約0.1~0.0001モルである。

本反応では、化合物(VI I) 1モルに対して化合物(VI I I) または化合物(VI I I') 約0.8~10モル、好ましくは約0.9~2モル、および、塩基約1~約20モル、好ましくは約1~約5モルが用いられる。

反応温度は約 -10°C ～約 250°C 、好ましくは約 0°C ～約 150°C である。

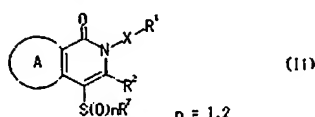
反応時間は化合物(VII)、化合物(VIII)もしくは化合物(VIII')、金属触媒、塩基または溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約200時間、好ましくは約5分間～約100時間である。

【0052】

方法G

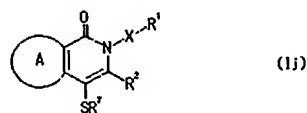
化合物(I)の R^3 が式 $-\text{SOR}^7$ または $-\text{SO}_2\text{R}^7$ で表される基である式(Ii)

【化31】



〔式中、 R^7 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 n は1ないし2を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(Ii)は、前記した方法Eによって、もしくは、前記した方法Dによって得られる式(Ij)

【化32】



〔式中の他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(Ij)を酸化することによって得られる。本酸化反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば酸化剤を用いる方法等が用いられる。使用される酸化剤の好ましい例としては、例えば過酢酸、3-クロロ過安息香酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、オキソン等の過酸化物等が挙げられる。通常、スルホキシド化する場合には1当量の酸化剤を用い、スルホン化する場合には2ないし5当量の酸化剤を用いることが好ましい。ただし、メタ過ヨウ素酸ナトリウムは、主にスルホキシド化反応の場合に用いられ、使用量も1当量以上用いることができる。

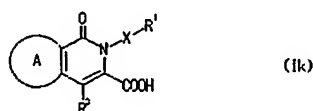
反応は、一般に溶媒中で行うのが有利である。使用される溶媒は、通常水、酢酸、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのアミド類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、およびこれらの混合溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒等が用いられる。反応は通常-20℃ないし120℃（好ましくは0℃ないし50℃）の温度範囲で行われる。反応時間は、通常10分間ないし48時間、好ましくは0.5時間ないし24時間である。

【0053】

方法H

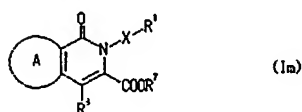
化合物(I)のR²がカルボキシル基である式(Ik)

【化33】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(Ik)は、前記した方法A～Eによって得られる式(I_m)

【化34】



〔式中、R⁷は置換されていてもよい低級(C₁—6)アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル基等）を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(I_m)を加水分解することによって得られる。本加水分解反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば酸による方法、塩基による方法、還元による方法、紫外光による方法、テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法、酢酸パラジウムによる方法等が用いられる。酸による方法は主にt-ブチルエステルの場合に用いら

れ、使用される酸の好ましい例としては、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸；例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等が挙げられる。塩基による方法は、通常低級アルキルエステルの場合に用いられ、使用される塩基の好ましい例としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の炭酸アルカリ土類金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム等のリン酸アルカリ土類金属、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸水素アルカリ金属ならびにアンモニア水等の無機塩基等が挙げられる。還元による方法は、例えばベンジルオキシメチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル等で保護されたカルボキシ基等の脱保護に適用される。使用される還元法の好ましい例としては、亜鉛／酢酸による還元、接触還元等が挙げられる。紫外光による方法は、例えばo-ニトロベンジルで保護されたカルボキシ基の脱保護に用いられる。テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法は、例えば2-トリメチルシリルエチル等のシリルエーテル型エステルならびにシリルエステル類から保護基を除去し、カルボキシ基を得る方法として用いられる。酢酸パラジウムによる方法は、例えばアシルエステルから保護基を除去してカルボキシ基を得る方法として用いられる。

【0054】

反応は、一般に溶媒中で行うのが有利である。使用される溶媒は、通常水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の非プロトン性の極性溶媒、およびこれらの混合溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒等が用いられる。液状の酸または塩基は溶媒としても使用できる。反応は通常-20℃ないし120℃（好ましくは0℃ないし100℃）の温度範囲で行われる。反応時間は、通常10分間ないし48時間、好ましくは0.

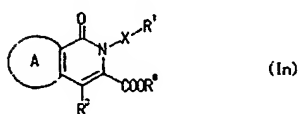
5時間ないし24時間である。

また、このようにして得た化合物 (I k) を用い、化合物 (I k) のカルボキシル基を自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いて修飾することで様々な誘導体を製造することができる。

【0055】

例えば、1) 化合物 (I k) をエステル化することにより、式 (I n)

【化35】



〔式中、 R^8 は置換基を有していてもよい炭化水素または置換基を有していてもよい複素環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I n) を製造することができる。

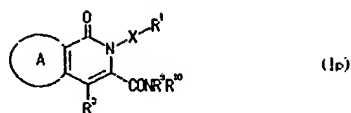
本エステル化反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物 (I k) を R^8-L^5 〔式中、 L^5 は脱離基 (前記 L と同意義を示す) を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物と塩基存在下に反応させる方法、化合物 (I k) を R^8-OH で表されるアルコール類と酸触媒存在下に反応させる方法、縮合剤〔例えばカルボジイミド類 (DC C、WSC、DIC等)、りん酸誘導体 (例えばシアノりん酸ジエチル、アジ化りん酸ジフェニル、BOP-Cl等) 等〕を用いて縮合する方法、あるいはトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチル等の試薬を用いる光延反応、さらには化合物 (I k) の反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、活性エステル、酸アジド等) を塩基存在下に R^8-OH で表されるアルコール類と反応させる方法等を用いることができる。

【0056】

2)

化合物 (I k) をアミド化することにより、式 (I p)

【化 36】



〔式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ水素原子、または前記 R^2 で示される「置換されていてよいカルバモイル基」におけるカルバモイル基が有していてもよい置換基に相当する基を示す。〕で表される化合物 (I p) を製造することができる。

本アミド化反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物 (I k) とアミンに縮合剤〔例えばカルボジイミド類 (DCC、WSC、DIC等)、りん酸誘導体 (例えばシアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等) 等〕を作用させる方法、あるいは化合物 (I k) の反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) をアミンと反応させる方法等を用いることができる。

【0057】

方法 I

化合物 (I) の R^1 、 R^2 、 R^3 および環 A が有する置換基において、その置換基に変換可能な官能基 (例えば、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、チオール基、エステル基、スルホ基、ハロゲン原子など) を有する場合、自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって官能基を変換することにより種々の化合物を製造することができる。

例えばカルボキシル基の場合、前記の方法 G で示したようなエステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換等の反応により変換可能である。アミノ基の場合、例えばアミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。ヒドロキシ基の場合、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。カルボニル基の場合、還元、酸化、イミノ化 (オキシム化、ヒドラゾン化を含む)、(チオ) ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。チオール基の場合

、アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。エステル基の場合、還元、加水分解等の反応により変換可能である。スルホ基の場合、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。ハロゲン原子の場合、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

【0058】

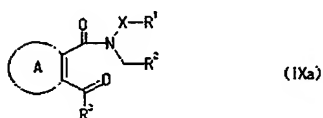
上述の製造方法AないしFにおいて用いられた原料化合物 (IX a)、(IX b)、(XX)、(VII)、(X) および (XII) は、例えば以下に示すように自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

【0059】

方法N

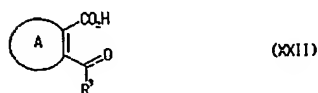
式 (IX a)

【化37】



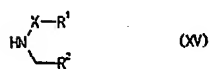
〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IX a) またはその塩は、式 (XXII)

【化38】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXII) またはその塩あるいはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) を式 (XV)

【化39】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XV) またはその塩と反応させることにより製造することができる。

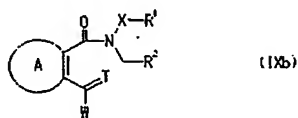
本反応はアミド化反応であり、化合物 (XXII) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法 H-3 で説明した方法に準じて行われる。

【0060】

方法 I

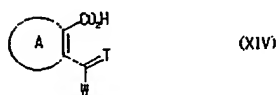
式 (IXb)

【化 40】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミド化合物 (IXb) またはその塩は、例えば次に示す方法により製造できる。式 (XIV)

【化 41】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIV) またはその塩あるいはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) を式 (XV)

【化 42】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XV) またはその塩とと反応させることにより製造することができる。

本反応はアミド化反応であり、化合物 (XXII) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法 H-3 で説明した方法に準じて行われる。

【0061】

前記 I 法において用いられる化合物 (IXb) で T が酸素原子である化合物 (

I X b 2) は、下記 J 法にしたがって製造することもできる。

方法 J

式 (X V I I)

【化 4 3】



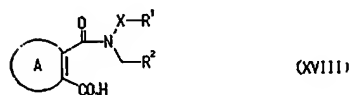
[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物 (X V I I) またはその塩と、式 (X V)

【化 4 4】



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (X V) またはその塩と反応させることにより、式 (X V I I I)

【化 4 5】



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (X V I I I) またはその塩を製造することができる。

【0062】

本反応は、常法に従い、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

反応に影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチルなどが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (X V) の使用量は、化合物 (X V I I) に対し、約 1 ～ 約 10 モル当量、好ましくは 1 ～ 3 モル当量である。

反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で行われ、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、10分間から48時間であり、好ましくは0.5～20時間である。

このようにして得られる化合物(XVII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

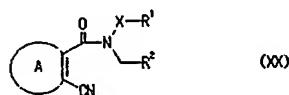
このようにして得られる化合物(XVII)は、上記反応H-1に示す方法に従い化合物(IXb²)へと導かれる。

【0063】

方法K

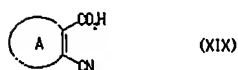
式(X X)

【化46】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(X X)またはその塩は、例えば次に示す方法により製造できる。式(X I X)

【化47】



で表わされる化合物(X I V)またはその塩あるいはその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等)を式(X V)

【化48】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(X V)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

本反応はアミド化反応であり、化合物(X I X)の反応性誘導体、反応条件、

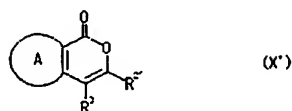
反応溶媒、反応時間等は、前記の方法H-3で説明した方法に準じて行われる。

【0064】

方法L

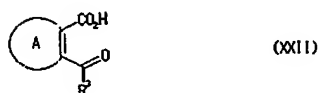
式(X')

【化49】



〔式中、R² はエステル化されていてもよいカルボキシ基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるイソクマリン化合物(X) またはその塩は、例えば、次に示す方法、即ち、式(XXI)

【化50】



(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表わされる化合物(XXI) またはその塩と式(XXII)

【化51】



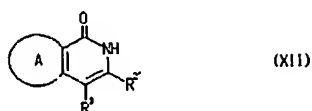
〔式中、Zは脱離基(前期Lと同意義を示す。)を示し、R¹²は低級(C₁-6)アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル基等)を示す。〕で表される化合物(XXII) またはその塩とを塩基存在下に反応させ、つづいて酸性条件下にて脱水ならびに脱炭酸させてイソクマリン化合物(X)の3位がカルボキシ基の化合物を製造することができる。また、所望によりそのカルボン酸をエステル化することにより3位エステル体を製造することができる。

【0065】

方法M

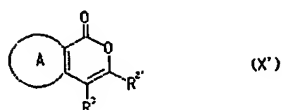
式 (X I I)

【化 5 2】



〔式中、 $R^{2'}$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I I) またはその塩は、式 (X')

【化 5 3】



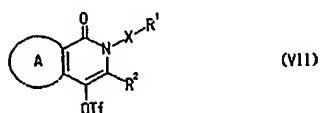
〔式中、 $R^{2'}$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X') またはその塩とアンモニアを反応させた後、酸性条件下で脱水させることにより製造することができる。

【0066】

方法O

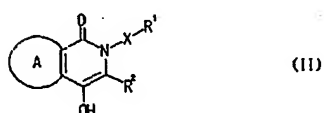
式 (V I I)

【化 5 4】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (V I I) またはその塩は、式 (I I)

【化 5 5】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I I) またはその塩

を塩基存在下にトリフラート化試薬（例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ビス（トリフルオロメタンスルホニル）アニリン等）と反応させることにより製造することができる。

【0067】

本反応で用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミ

ド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

【0068】

上述の製造方法AないしOにおいて用いられた原料化合物(XIV)、(XV)、(XVII)、(XIX)および(XXII)は市販品を購入するか、自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。

また、前記した化合物(I)の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0069】

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、C₁ - 6 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁ - 6 アルキル-オキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (Boc) など)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、フェニルオキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、C₇ - 10 アラルキル-カルボニル (例えば、ベンジルカルボニルなど)、C₇ - 10 アラルキル-オキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル (Z) など)、C₇ - 10 アラルキル (例えば、ベンジルなど)、トリチル、フタロイルまたはN, N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁ - 6 アルキル-カルボニル (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C₁ - 6 アルキル (例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブ

チル、tert-ブチルなど)、アリル、ベンジル、フェニル、トリチルまたはトリアルキルシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C₁—6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C₁—6アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、C₇—10アラルキル(例えば、ベンジルなど)、ホルミル、C₁—6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、ベンゾイル、C₇—10アラルキルカルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、テトラヒドロピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁—6アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピルなど)、フェニル、C₇—10アラルキル(例えば、ベンジルなど)、C₁—6アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

【0070】

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、中圧分取液体クロマトグラフィー(中圧分取LC)等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)が塩基性化合物である場合には無機酸または有機酸を加えることによって、あるいは化合物(I)が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることに

よって製造することができる。

化合物 (I) に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

また、化合物 (I) は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。また、化合物 (I) は同位元素 (例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など) などで標識されていてもよい。

【0071】

化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグ (以下、本発明の化合物 (I) と略記する) を含有する RFRP 受容体機能調節剤は、毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として有用である。

RFRP 受容体は、RF アミド構造を有するペプチド (例えば、WO 00/29441 号に記載の RFRP-1、RFRP-2、RFRP-3 などの RFRP) が結合し得る受容体であり、例えば、WO 00/29441 号に記載されている G 蛋白質共役型レセプター蛋白質 OT7T022 (例えば、配列番号: 1 で表されるアミノ酸配列を有する受容体) などが挙げられる。

機能調節とは、RFRP 受容体の機能を阻害する作用 (例えば、RFRP 受容体拮抗作用、RFRP 受容体アンタゴニスト作用) と促進する作用 (例えば、RFRP 受容体作動作用、RFRP 受容体アゴニスト作用) の両方を指すが、本発明では RFRP 受容体の機能を阻害する作用、なかでも RFRP 受容体アンタゴニスト作用がより好ましい。

【0072】

本発明の RFRP 受容体機能調節剤は、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等) に対して、優れた RFRP 受容体拮抗作用 (RFRP 受容体アンタゴニスト) を示し、(経口) 吸収性、(代謝) 安定性等にも優れるため、RF アミド構造を有するペプチド RFRP 関連病態または RFRP が関与する疾患の予防・治療剤として有用である。

また、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、鎮痛剤、他の鎮痛薬（例、モルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン、エチルモルヒネ、オキシコドン、ヘロインまたはその塩などのモルヒネ系の麻酔性鎮痛薬）の鎮痛作用促進剤、他の鎮痛薬（例、モルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン、エチルモルヒネ、オキシコドン、ヘロインまたはその塩などのモルヒネ系の麻酔性鎮痛薬）による耐性回避剤などとして有用である。

さらに、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、プロラクチン分泌調節剤、好ましくはプロラクチン分泌抑制剤としても有用であり、例えば、高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル（Chiari-Frommel）症候群、アルゴンツ-デル・カステイロ（Argonz-del Castilo）症候群、フォーベス・アルブライト（Forbes-Albright）症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群、精子形成異常などの予防・治療剤として有用である。

さらに、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、例えば、筋疾患、副腎機能障害、痙攣、攻撃性行動、歩行異常、体温上昇、白血球数減少、血小板数減少、自発行動量の増加または筋力低下などの予防・治療・改善剤として有用である。

さらに、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、男性ホルモン分泌調節剤、好ましくは男性ホルモン分泌阻害剤（男性ホルモン分泌抑制剤）として有用である。具体的には、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、例えば、男性性腺機能不全、造精機能障害に伴う男子不妊症、再生不良性貧血、骨髓線維症、腎性貧血、末期女性性器癌の疼痛緩和、乳癌（例、手術不能乳癌）、乳腺症、乳腺腫瘍、女性化乳房などの予防・治療剤として有用である。

本発明の化合物（I）を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。

さらに、本発明の化合物（I）を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。

【0073】

本発明の化合物（I）はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的または非経口的に投与することができる。

本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の本発明の化合物（I）の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して 2 ないし 85 重量%、好ましくは 5 ないし 70 重量%である。

【0074】

本発明の化合物（I）を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、本発明の化合物（I）を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5 ないし 10 重量%デンプンのり液、10 ないし 20 重

量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

更に、本発明の化合物(I)を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

【0075】

本発明のRF RP受容体機能調節剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、鎮痛目的で患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(本発明の化合物(I))として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さらに好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物(I)を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば注射剤)の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg~約100mg、好ましくは約0.01~約50mg、より好ましくは

約 0.01～約 20mg を静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物 (I) を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート 80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

【0076】

本発明の化合物 (I) と他の薬剤を併用する場合、本発明の化合物 (I) と併用薬剤の投与形態は特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物 (I) と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

(2) 本発明の化合物 (I) と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物 (I) と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

(4) 本発明の化合物 (I) と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物 (I) と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物 (I) → 併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用

量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物 (I) と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物 (I) 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ないし 100 重量部用いればよい。

【0077】

【発明の実施の形態】

本発明はさらに下記の参考例、実施例、製剤例及び試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC 観察においては、TLC プレートとしてメルク (Merck) 社製の 60 F 254 または富士シリシア化学社製の NH を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル 60 (70 ないし 230 メッシュ) またはキーゼルゲル 60 (230 ないし 400 メッシュ) を用いた。NMR スペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアン Gemini 200 型、バリアン Mercury 300 型またはブルッカ DPX-300 型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを δ 値で、カップリング定数を Hz で示した。IR スペクトルは島津 FTIR-8200 型スペクトロメーターで測定した。

参考例、実施例において、HPLC は以下の条件により測定し、純度等を決定した。

測定機器: 島津製作所 LC-10Avp システム (特記なき場合) またはアジレント 1100 システム

カラム: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μ m, 2.0 X 50mm

溶媒: A 液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B 液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: (A 法): 0.00分 (A液/B液=90/10), 2.00分 (A液/B液=5/95), 2.75分 (A液/B液=5/95), 2.76分 (A液/B液=90/10), 3.45分 (A液/B液=90/10)、または (B 法): 0.00分 (A液/B液=90/10), 4.00分 (A液/B液=5/95), 5.50分 (A液/B液=5/95), 5.51分 (A液/B液=90/10), 8.00分 (A液/B液=90/10)

注入量: 10 μ l、流速: 0.5 ml/min、検出法: UV 220nm

【0 0 7 8】

参考例、実施例において、マススペクトル (MS) は以下の条件により測定した。

測定機器: マイクロマス社 プラットフォームII、ウオーターズ社 ZQ、ウオーターズ社 ZMD、または日本電子株式会社 JMS-AX505W

イオン化法: 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)、電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)、または高速原子衝突イオン化法 (Fast Atom Bombardment: FAB)

参考例、実施例における化合物の精製はカラムクロマトグラフィーの他、以下に記した分取HPLC機器あるいは中圧分取LC機器を用いた。

1) 分取HPLC機器: ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム: YMC Combiprep ODS-A S-5 μ m, 50 X 20 mm

溶媒: A液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00分 (A液/B液=90/10), 1.20分 (A液/B液=90/10), 4.75分 (A液/B液=0/100), 7.30分 (A液/B液=0/100), 7.40分 (A液/B液=90/10), 7.50分 (A液/B液=90/10)

流速: 25 ml/min、検出法: UV 220nm

2) 中圧分取LC機器: モリテックス社ハイスループット精製システム (purif 8)

カラム: 山善株式会社 HI-FLASHTM COLUMN (シリカゲル: 40 μ m, 60 Å)、26 x 100 mmまたは20 x 65 mm

流速: 20 ml/分

検出法: UV 254nm 混合溶媒において () 内に示した数値は各溶媒の容量混

合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。

【0079】

また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クワルテット (quartet)
dd : ダブルダブルレット (double doublet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
brs : ブロード シングレット (broad singlet)
J : カップリング定数 (coupling constant)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴
WSC : 水溶性カルボジイミド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

ヒト型RFRP受容体 (OT7T022) のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：2〕

ラット型RFRP受容体 (OT7T022) のアミノ酸配列を示す。

【0080】

【実施例】

【参考例1】 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステルおよび7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

ル

WO 02/62764 の実施例 1 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

。

【参考例 2】 4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 1 (2) 記載の方法により表題化合物を得た。

。

【参考例 3】 4-ブトキシ-7-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 2 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

。

【参考例 4】 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 27 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 5】 6,7-ジクロロ-2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

WO 02/62764 の実施例 35 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【0081】

【参考例 6】 4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 46 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 7】 4-ヒドロキシ-7-メチル-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 50 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 8】 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-

-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 51 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 9】 4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-7-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 52 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 10】 4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-6-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 53 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【0082】

【参考例 11】 4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[g]イソキノリン-3-カルボン酸 エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 56 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 12】 4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

WO 02/62764 の実施例 57 (2) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 13】 6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 58 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 14】 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 63 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 15】 5,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジ

ヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 69 (2) 記載の方法により表題化合物を得た。

【0083】

【参考例 16】 6,7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 70 (2) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 17】 4-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ [2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 71 (2) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 18】 4-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ [3,2-c]ピリジン-5-カルボン酸 エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 72 (2) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 19】 6-ブromo-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 83 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 20】 7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステルおよび6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 150 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【0084】

【参考例 21】 2-シクロプロピルメチル-7-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステルおよび2-シクロプロピルメチル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカル

ボン酸エチルエステル

WO 02/62764 の実施例 149 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【参考例 22】 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび 6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

WO 02/62764 の実施例 161 (1) 記載の方法により表題化合物を得た。

【0085】

【実施例 1】 7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

4-フルオロフタル酸無水物 (6.59 g) のメタノール (100 mL) 懸濁溶液に 28% ナトリウムメチラート溶液 (15 mL) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (150 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル (200 mL) に溶解し、2-(ネオペンチルアミノ)酢酸 tert-ブチルエステル (11.66 g) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (14.3 g) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.87 g) を添加し、室温で 15 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解して 0℃ でカリウム tert-ブトキシド (6.48 g) を添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (150 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、先に溶出する成分を濃縮し、無色結晶の表題化合物 (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (9H, s), 1.65 (9H, s), 4.55 (2H, br), 7.45 (1H, m), 8.04-20 (2H, m), 10.88 (1H, s).

【0086】

【実施例 2】 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

実施例 1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製において、後に溶出する成分を濃縮して、無色結晶の表題化合物 (3.85 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.86 (9H, s), 1.65 (9H, s), 4.57 (2H, br), 7.34 (1H, d t, $J=8.8, 2.5$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=9.2, 2.5$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J=8.8, 5.5$ Hz), 10.67 (1H, s).

【0087】

【実施例 3】 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

4,5-ジクロロフタル酸無水物 (5.0 g)、2-(ネオペンチルアミノ)酢酸tert-ブチル (4.64 g) およびトリエチルアミン (4.66 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を室温で 15 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液およびブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をアセトン (50 ml) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.18 g) とヨウ化メチル (6.4 g) を添加した。その混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解して 0℃ でカリウムt-ブトキシド (2.58 g) を添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液 (150 ml) に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水およびメタノールで洗浄して表題化合物 (6.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.85 (9H, s), 1.65 (9H, s), 4.45 (2H, br), 8.20 (1H, s), 8.51 (1H, s), 10.71 (1H, s).

【0088】

【実施例 4】 4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (399 mg) と 1-ブタノール (180 mg)

とトリフェニルホスフィン (390 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (260 mg) を添加し、その混合物を室温で 15 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (310 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95 (9H, s), 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.55 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.81 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.00 (2H, br), 7.80 (1H, s), 8.49 (1H, s).

【0089】

【実施例 5】 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (399 mg) と炭酸カリウム (138 mg) の DMF (20 ml) 溶液にヨウ化メチル (420 mg) を添加し、その混合物を室温で 15 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、水およびブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (300 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (9H, s), 1.64 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.03 (2H, br), 7.84 (1H, s), 8.50 (1H, s).

【0090】

【実施例 6】 4-ベンジルオキシ-6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg) とベンジルアルコール (97 mg) とトリフェニルホスフィン (157 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (157 mg) を添加し、その混合物を室温で 15 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.98 (9H, s), 1.56 (9H, s), 4.04 (2H, br), 5.04 (2H, 2

H), 7.32-7.49 (m, 5H), 7.75 (1H, s), 8.50 (1H, s).

【0091】

【実施例 7】 6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (2.5 g) とピリジン (2.5 g) の塩化メチレン溶液 (90ml) に、-78℃ 攪拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.9g) を加え、5 分間攪拌した。0℃ にてさらに1時間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水およびブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、白色結晶の標題化合物 (2.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92 (9H, s), 1.64 (9H, s), 4.17 (2H, br), 7.85 (1H, s), 8.50 (1H, s).

【0092】

【実施例 8】 6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

ジムロート付のナスフラスコに入った6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル (430 mg)、フェニルボロン酸 (118 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (94 mg)、ジメトキシエタン (12 ml)、および2規定炭酸ナトリウム水溶液 (3 ml) の混合物を真空ラインで脱気し、アルゴンにより置換し、100℃で15時間攪拌した。反応液を冷却後、セライトにてろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水とブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.99 (9H, s), 1.15 (9H, s), 4.11 (2H, br), 7.13 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.42-7.49 (3H, m), 8.55 (1H, s).

【0093】

【実施例 9】 6,7-ジクロロ-4-(2-エトキシ-2-オキシエトキシ)-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル

1) 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4.00 g, 10.0 mmol)、炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol)、ブromo酢酸エチル (1.7 ml, 15.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の表題化合物 (4.51 g, 収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (9H, s), 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.65 (9H, s), 4.03 (2H, br), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.59 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.49 (1H, s).

【0094】

【実施例 10】 7-ブromo-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチル

1) 4-ブromoフタル酸無水物 (22.70 g, 100 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に 2-(ネオペンチルアミノ)酢酸エチル (20.79 g, 120 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) に溶解し、炭酸カリウム (13.82 g, 100 mmol) および ヨウ化エチル (9.6 ml, 120 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール (200 mL) に溶解して 20% ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (68.10 g, 200 mmol) を添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、先に溶出する成分を濃縮し、無色結晶の表題化合物 (12.07 g, 31.6%) を得た。

融点 103.5-104℃

元素分析値 $C_{17}H_{20}NO_4Br$ として

理論値: C, 53.42; H, 5.27; N, 3.66.

実測値: C, 53.66; H, 5.27; N, 3.66.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.84 (9H, s), 1.47 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.48 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.54 (2H, br), 7.85 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 10.80 (1H, s).

【0095】

【実施例 11】 8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチル

1) 6-ブロモ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルバルデヒド (22.90 g, 100 mmol) とオルトギ酸トリメチル (109 ml, 1000 mmol) およびパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.95 g, 5 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物と N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (14.5 ml, 96 mmol) をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、 $-78^\circ C$ で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (60 ml, 96 mmol) を 1 時間かけて適下した。適下終了後、二酸化炭素雰囲気下、 $-78^\circ C$ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を 1 規定塩酸にあげ、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (6.91 g, 50 mmol) およびヨウ化エチル (4.8 ml, 60 mmol) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-ホルミル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸エチル (2.12 g, 12%) の結晶を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.12 (2H, s), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 10.55 (1H, s).

2) 6-ホルミル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸エチル (2.22 g, 10 mmol)

1) とリン酸二水素ナトリウム (1.44 g, 12 mmol) と2-メチル-2-ブテン (4.7 ml, 44 mmol) のt-ブタノール (20 mL) とテトラヒドロフラン (20 mL) と水 (10 mL) 溶液を室温で10分間攪拌した。得られた混合物に、亜塩素酸ナトリウム (3.07 g, 34 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、6-(エトキシカルボニル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (2.11 g, 88%) の油状物を得た。6-(エトキシカルボニル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (2.11 g, 8.9 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) 溶解し、オキサリクロリド (1.1 ml, 12 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (2 drops) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) 溶解した。得られた溶液を2-(ネオペンチルアミノ)酢酸エチル (2.60 g, 15 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液にゆっくりと適下し、適下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール (50 mL) に溶解して20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (6.81 g, 20 mmol) を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の表題化合物 (3.11 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.84 (9H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.46 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.52 (2H, br), 6.14 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.81 (1H, s), 10.92 (1H, s).

【0096】

【製剤例1】

本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するRFRP受容体機能調節剤は、例えば次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

- (1) 実施例 1 で得られた化合物 40 mg
 - (2) ラクトース 70 mg
 - (3) 微結晶セルロース 9 mg
 - (4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg
- 1 カプセル 120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

- (1) 実施例 1 で得られた化合物 40 mg
 - (2) ラクトース 58 mg
 - (3) コーンスターチ 18 mg
 - (4) 微結晶セルロース 3.5 mg
 - (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg
- 1 錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

。

【0097】

【製剤例 2】

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 1 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

【0098】

【試験例 1】 ヒト型 OT7T022 発現 CHO 細胞を用いた試験化合物の結合阻害活性評価

- (1) ヒト型 RFRP-3 のヨード標識体 (Y-RFRP-3) の作成

ヒト型 OT7T022 発現 CHO 細胞に対して内因性ヒト型 RFRP-3 (hRFRP-3-28) と同等の結合阻害活性を有する hRFRP-3-8 (配列

: Val-Pro-Asn-Leu-Pro-Gln-Arg-Phe-amide) のN末端にTyr残基を付加したペプチド (Y-RFRP-3) (配列: Tyr-Val-Pro-Asn-Leu-Pro-Gln-Arg-Phe-amide) (0.1mM) 20 μ lと蒸留水10 μ lを混合、そこにラクトペルオキシダーゼ液 (シグマ、10 μ g/mLに0.1M HEPES-NaOH、pH7.0を用いて調製) 20 μ l、Idoine-125 (アマシャム、IMS-30、74MBq) 10 μ l、0.005% 過酸化水素 (和光純薬) 20 μ lを順次混合、室温で10分静置した後、0.1% TFA-水 600 μ lを添加して逆相HPLCにて分離、ラベル化されたもののピークを分取して、等量の結合実験用バッファー (50mM TrisHCl (pH7.5), 0.1% BSA, 5mM EDTA, 0.5mM PMSF, 20 μ g/mL leupeptin, 0.1 μ g/mL pepstatin A, 4 μ g/mL E-64) を添加し、直ちに氷上に保管した。一部を1/100希釈して γ -カウンターで放射活性を測定し、残りの標品は分注して-30℃にて保存した。

(2) 結合阻害活性評価

96ウェルマイクロプレートに反応バッファー (50mM Tris-HCl, 5mM EDTA, 0.1% BSA, 0.5mM PMSF, 20 μ g/mL leupeptin, 0.1 μ g/mL pepstatin A, 4 μ g/mL E-64, 10mM MgCl₂, pH7.5) で希釈した1 μ g膜画分、化合物および125Iにてラベル化したY-RFRP-3を100pMになるように添加し、室温で1.5時間反応させた。非特異的な結合の測定には、さらに非標識のY-RFRP-3を100pMになるように添加した。

次に、セルハーベスター (パーキンエルマー) を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルターGF/C (パーキンエルマー) に移し、冷却した50mM Trisバッファー (pH7.5) で5回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0 (パッカー) をフィルターに加え、トップカウント (パッカー) で放射活性を計測した。

ヒト型OT7T022に対する試験化合物の結合阻害活性 (IC₅₀値) を〔表1〕に示す。

〔表 1〕

| 試験化合物 | IC ₅₀ 値 |
|--------|--------------------|
| 参考例 12 | < 1 μ M |
| 実施例 1 | < 1 μ M |
| 実施例 3 | < 1 μ M |
| 実施例 10 | < 1 μ M |

これより、本発明の化合物 (I) は優れた RFRP 受容体拮抗作用を有することがわかる。

【0099】

【試験例 2】 ヒト型 OT7T022 発現 CHO 細胞を用いた cAMP 産生抑制試験系での化合物のアンタゴニスト活性試験

試料化合物のアンタゴニスト活性を、ヒト型 OT7T022 を発現させた CHO 細胞の細胞内 cAMP 産生抑制試験系で測定した。cAMP 産生抑制試験では、アッセイバッファーとして Hanks' balanced salt solution (ギブコ) に 20mM HEPES pH7.4、0.1% ウシ血清アルブミン、0.2mM 3-isobutyl-1-methylxanthine (シグマ) 添加したものを用いた。試料化合物は、アッセイバッファーで、終濃度 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-10} M となる様調製した。アゴニスト：ヒト型 RFRP-3-8 (ValProAsnLeuProGlnArgPhe-amide) は、40nM (終濃度 20nM) に、フォルスコリンを 4 μ M (終濃度 2 μ M) 添加したアッセイバッファーで希釈した。ヒト型 OT7T022 発現 CHO 細胞を 96 穴プレートに 4×10^4 個/well で継代し、37℃、5% CO₂、95% air で一日培養した。一日培養したプレートは、アッセイバッファー (150 μ l) で 2 回洗浄後 30 分、37℃、100% air で 30 分培養した。アッセイバッファー (150 μ l) で 2 回洗浄後、試料化合物溶液 50 μ l、次いでアゴニスト+フォルスコリン溶液 50 μ l を添加して、よく攪拌した後 30 分、37℃、100% air で 30 分培養した。細胞内 cAMP 量は、cAMP-ScreenTM System (ABI) を使い、本キットのプロトコルに従い測定した。

試験化合物のアンタゴニスト活性を〔表2〕に示す。

〔表2〕

実施例1 < 5 μ M

実施例3 < 5 μ M

これより、本発明の化合物(I)は優れたRFRP受容体拮抗作用を有することがわかる。

【0100】

【試験例3】ラット型OT7T022発現CHO細胞を用いた試験化合物の結合阻害活性評価

(1) ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分の調製

ラット型OT7T022発現CHO細胞を培養したフラスコを5mM EDTA/PBSで洗浄、5mM EDTA/PBSで細胞を剥がし、遠心して細胞を回収、25mLの膜画分調製用バッファー(50mM Tris-HCl, pH7.5、5mM EDTA、0.5mM PMSF(和光純薬社製)、20 μ g/mL leupeptin(ペプチド研究所製)、0.1 μ g/mL pepstatinA(ペプチド研究所製)、4 μ g/mL E-64(ペプチド研究所製))に懸濁、ポリトロンを用い氷上でホモジナイズした(12,000rpm、15秒×3回)。これを、高速冷却遠心機にて4℃、1,000g、10分遠心し、上清を回収した。沈殿に25mLの膜画分調製用バッファーを加え、同様の操作で上清を回収した。これら上清をまとめ、セルストレーナーにかけた後、超遠心機用チューブに分注し、4℃、100,000g、1時間遠心した。ペレットを少量の膜画分調製用バッファーに懸濁し、テフロン(登録商標)ホモジナイザーを用いて懸濁した後、一部を用いて蛋白量を測定し、残りを分注して-80℃にて保存した。

(2) ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分に対する試料化合物の結合阻害実験

アッセイ用バッファー(50mM Tris-HCl, pH7.5、5mM EDTA、0.5mM PMSF、20 μ g/mL leupeptin、0.1 μ g/mL pepstatinA、4 μ g/mL E-64、0.1%

ウシ血清アルブミン、10 mM $MgCl_2$) を用いて、ラット型 OT7T022 発現 CHO 細胞の膜画分は終濃度 $0.75 \mu g/well$ 、Y-RFRP-3 ヨード標識体は終濃度 100 pM となるよう希釈した。試料化合物は、 10^{-2} M 又は 10^{-3} M のストック溶液を、終濃度が 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M となるようアッセイ用バッファーで希釈した。非特異的結合用として終濃度 10^{-5} M の hRFRP-3-8 を調製した。ポリプロピレン製 96 穴プレートを用いて、調製した試料溶液、非特異的結合用液、全結合用としてアッセイバッファーを $50 \mu l$ 分注し、ヨード標識体希釈液 $25 \mu l$ を添加して攪拌後、ラット型 OT7T022 発現 CHO 細胞膜画分溶液 $25 \mu l$ を分注して攪拌、室温 1 時間半インキュベートした。これを、96 穴プレート用セルハーベスター (パックカード) を用いて、洗浄用バッファー (50 mM Tris-HCl, pH 7.5) で予め湿らせたユニフィルター (パーキンエルマー) に移し、6 回洗浄用緩衝液で洗浄した後、十分に乾燥させた。マイクロシンチ O (パックカード) を $50 \mu l$ 分注してトップカウント (パックカード) で放射活性を測定し、3 連でデータを解析した。ラット型 OT7T022 に対する試験化合物の結合阻害活性 (IC_{50} 値) を [表 3] に示す。

[表 3]

| 試験化合物 | IC_{50} 値 |
|-------|-------------|
| 実施例 1 | $< 1 \mu M$ |
| 実施例 3 | $< 1 \mu M$ |

これより、本発明の化合物 (I) はラット型 RFRP 受容体に対しても優れた結合作用を有することがわかる。

【0101】

【発明の効果】

本発明の化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグは、優れた RFRP 受容体機能調節作用を有し、優れた経口吸収性を示すことから、安全かつ有効な医薬として、鎮痛剤、モルヒネ等の鎮痛作用促進剤、モルヒネ等による耐性回避剤、プロラクチン分泌調節剤などとして用いられる。

【 0 1 0 2 】

【配列表】

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> RFRP Receptor Function Modulator

<130> B03062

<160> 2

<210> 1

<211> 430

<212> PRT

<213> Human

<220>

<400> 1

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Glu | Gly | Glu | Pro | Ser | Gln | Pro | Pro | Asn | Ser | Ser | Trp | Pro | Leu | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Gln | Asn | Gly | Thr | Asn | Thr | Glu | Ala | Thr | Pro | Ala | Thr | Asn | Leu | Thr | Phe |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Ser | Ser | Tyr | Tyr | Gln | His | Thr | Ser | Pro | Val | Ala | Ala | Met | Phe | Ile | Val |
| | | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | |
| Ala | Tyr | Ala | Leu | Ile | Phe | Leu | Leu | Cys | Met | Val | Gly | Asn | Thr | Leu | Val |
| | | | 50 | | | | 55 | | | | | 60 | | | |
| Cys | Phe | Ile | Val | Leu | Lys | Asn | Arg | His | Met | His | Thr | Val | Thr | Asn | Met |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | 80 | |
| Phe | Ile | Leu | Asn | Leu | Ala | Val | Ser | Asp | Leu | Leu | Val | Gly | Ile | Phe | Cys |
| | | | 85 | | | | | | | 90 | | | | 95 | |
| Met | Pro | Thr | Thr | Leu | Val | Asp | Asn | Leu | Ile | Thr | Gly | Trp | Pro | Phe | Asp |
| | | | 100 | | | | | | 105 | | | | | 110 | |
| Asn | Ala | Thr | Cys | Lys | Met | Ser | Gly | Leu | Val | Gln | Gly | Met | Ser | Val | Ser |
| | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | |
| Ala | Ser | Val | Phe | Thr | Leu | Val | Ala | Ile | Ala | Val | Glu | Arg | Phe | Arg | Cys |

130 135 140
Ile Val His Pro Phe Arg Glu Lys Leu Thr Leu Arg Lys Ala Leu Val
145 150 155 160
Thr Ile Ala Val Ile Trp Ala Leu Ala Leu Leu Ile Met Cys Pro Ser
165 170 175
Ala Val Thr Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu His His Phe Met Val Asp
180 185 190
Ala Arg Asn Arg Ser Tyr Pro Leu Tyr Ser Cys Trp Glu Ala Trp Pro
195 200 205
Glu Lys Gly Met Arg Arg Val Tyr Thr Thr Val Leu Phe Ser His Ile
210 215 220
Tyr Leu Ala Pro Leu Ala Leu Ile Val Val Met Tyr Ala Arg Ile Ala
225 230 235 240
Arg Lys Leu Cys Gln Ala Pro Gly Pro Ala Pro Gly Gly Glu Glu Ala
245 250 255
Ala Asp Pro Arg Ala Ser Arg Arg Arg Ala Arg Val Val His Met Leu
260 265 270
Val Met Val Ala Leu Phe Phe Thr Leu Ser Trp Leu Pro Leu Trp Ala
275 280 285
Leu Leu Leu Leu Ile Asp Tyr Gly Gln Leu Ser Ala Pro Gln Leu His
290 295 300
Leu Val Thr Val Tyr Ala Phe Pro Phe Ala His Trp Leu Ala Phe Phe
305 310 315 320
Asn Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Tyr Phe Asn Glu Asn Phe
325 330 335
Arg Arg Gly Phe Gln Ala Ala Phe Arg Ala Arg Leu Cys Pro Arg Pro
340 345 350
Ser Gly Ser His Lys Glu Ala Tyr Ser Glu Arg Pro Gly Gly Leu Leu
355 360 365

His Arg Arg Val Phe Val Val Val Arg Pro Ser Asp Ser Gly Leu Pro
 370 375 380

Ser Glu Ser Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Arg Pro Gly Arg Leu Pro
 385 390 395 400

Leu Arg Asn Gly Arg Val Ala His His Gly Leu Pro Arg Glu Gly Pro
 405 410 415

Gly Cys Ser His Leu Pro Leu Thr Ile Pro Ala Trp Asp Ile
 420 425 430

<210> 2

<211> 432

<212> PRT

<213> Rat

<400> 2

Met Glu Ala Glu Pro Ser Gln Pro Pro Asn Gly Ser Trp Pro Leu Gly
 5 10 15

Gln Asn Gly Ser Asp Val Glu Thr Ser Met Ala Thr Ser Leu Thr Phe
 20 25 30

Ser Ser Tyr Tyr Gln His Ser Ser Pro Val Ala Ala Met Phe Ile Ala
 35 40 45

Ala Tyr Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Met Val Gly Asn Thr Leu Val
 50 55 60

Cys Phe Ile Val Leu Lys Asn Arg His Met Arg Thr Val Thr Asn Met
 65 70 75 80

Phe Ile Leu Asn Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Gly Ile Phe Cys
 85 90 95

Met Pro Thr Thr Leu Val Asp Asn Leu Ile Thr Gly Trp Pro Phe Asp
 100 105 110

Asn Ala Thr Cys Lys Met Ser Gly Leu Val Gln Gly Met Ser Val Ser
 115 120 125

Ala Ser Val Phe Thr Leu Val Ala Ile Ala Val Glu Arg Phe Arg Cys
130 135 140
Ile Val His Pro Phe Arg Glu Lys Leu Thr Leu Arg Lys Ala Leu Phe
145 150 155 160
Thr Ile Ala Val Ile Trp Ala Leu Ala Leu Leu Ile Met Cys Pro Ser
165 170 175
Ala Val Thr Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu His His Phe Met Leu Asp
180 185 190
Ala Arg Asn Arg Ser Tyr Pro Leu Tyr Ser Cys Trp Glu Ala Trp Pro
195 200 205
Glu Lys Gly Met Arg Lys Val Tyr Thr Ala Val Leu Phe Ala His Ile
210 215 220
Tyr Leu Val Pro Leu Ala Leu Ile Val Val Met Tyr Val Arg Ile Ala
225 230 235 240
Arg Lys Leu Cys Gln Ala Pro Gly Pro Ala Arg Asp Thr Glu Glu Ala
245 250 255
Val Ala Glu Gly Gly Arg Thr Ser Arg Arg Arg Ala Arg Val Val His
260 265 270
Met Leu Val Met Val Ala Leu Phe Phe Thr Leu Ser Trp Leu Pro Leu
275 280 285
Trp Val Leu Leu Leu Leu Ile Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Glu Leu Gln
290 295 300
Leu His Leu Leu Ser Val Tyr Ala Phe Pro Leu Ala His Trp Leu Ala
305 310 315 320
Phe Phe His Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Tyr Phe Asn Glu
325 330 335
Asn Phe Arg Arg Gly Phe Gln Ala Ala Phe Arg Ala Gln Leu Cys Trp
340 345 350
Pro Pro Trp Ala Ala His Lys Gln Ala Tyr Ser Glu Arg Pro Asn Arg

355 360 365
Leu Leu Arg Arg Arg Val Val Val Asp Val Gln Pro Ser Asp Ser Gly
370 375 380
Leu Pro Ser Glu Ser Gly Pro Ser Ser Gly Val Pro Gly Pro Gly Arg
385 390 395 400
Leu Pro Leu Arg Asn Gly Arg Val Ala His Gln Asp Gly Pro Gly Glu
405 410 415
Gly Pro Gly Cys Asn His Met Pro Leu Thr Ile Pro Ala Trp Asn Ile
420 425 430

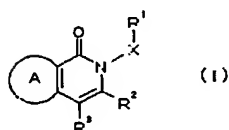
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 R F R P 受容体機能調節作用を有する新規医薬を提供する。

【解決手段】 式

【化1】



〔式中、環Aは芳香環を、Xは結合手、O、NR⁴（R⁴は水素原子、炭化水素基または複素環基を示す）またはアルキレン基を、R¹は炭化水素基または複素環基を、R²は式-COYR⁵（Yは結合手、アルキレン基、O、SまたはNR⁶（R⁶は水素原子、炭化水素基または複素環基を示す）を、R⁵は炭化水素基または複素環基を示す）で表される基、炭化水素基または複素環基を、R³は炭化水素基、複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式-S（O）_nR⁷（R⁷は炭化水素基または複素環基を、nは0～2を示す）で表される基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするR F R P受容体機能調節剤。

【選択図】 なし

特願 2003-072709

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏名

武田薬品工業株式会社